

- [5] 黄志强. 肝门部胆管癌外科治疗的现状与展望[J]. 中国普外基础与临床杂志, 2005, 12(4): 317-320.
- [6] Kawashima H, Itoh A, Ohno E, et al. Preoperative endoscopic nasobiliary drainage in 164 consecutive patients with suspected perihilar cholangiocarcinoma: a retrospective study of efficacy and risk factors related to complications[J]. *Ann Surg*, 2013, 257(1): 121-127.
- [7] Takahashi Y, Nagino M, Nishio H, et al. Percutaneous transhepatic biliary drainage catheter tract recurrence in cholangiocarcinoma[J]. *Br J Surg*, 2010, 97(12): 1860-1866.
- [8] Hwang S, Song GW, Ha TY, et al. Reappraisal of percutaneous transhepatic biliary drainage tract recurrence after resection of perihilar bile duct cancer[J]. *World J Surg*, 2012, 36(2): 379-385.
- [9] Kawakami H, Kuwatani M, Onodera M, et al. Endoscopic nasobiliary drainage is the most suitable preoperative biliary drainage method in the management of patients with hilar cholangiocarcinoma [J]. *J Gastroenterol*, 2011, 46(2): 242-248.
- [10] Lytras D, Olde Damink SW, Amin Z, et al. Radical surgery in the presence of biliary metallic stents: revising the palliative scenario[J]. *J Gastrointest Surg*, 2011, 15(3): 489-495.
- [11] Ito F, Cho CS, Rikkers LF, et al. Hilar cholangiocarcinoma: current management [J]. *Ann Surg*, 2009, 250(2): 210-218.
- [12] Kawasaki S, Imamura H, Kobayashi A, et al. Results of surgical resection for patients with hilar bile duct cancer: application of extended hepatectomy after biliary drainage and hemihepatic portal vein embolization[J]. *Ann Surg*, 2003, 238(1): 84-92.
- [13] Natsume S, Ebata T, Yokoyama Y, et al. Clinical significance of left trisectionectomy for perihilar cholangiocarcinoma: an appraisal and comparison with left hepatectomy [J]. *Ann Surg*, 2012, 255(4): 754-762.
- [14] Kow AW, Wook CD, Song SC, et al. Role of caudate lobectomy in type III a and III b hilar cholangiocarcinoma: a 15-year experience in a tertiary institution [J]. *World J Surg*, 2012, 36(5): 1112-1121.
- [15] 黄志强. 肝门部胆管癌外科治疗的现状与我见[J]. 中华实用外科杂志, 2007, 27(5): 341-346.
- [16] Schiffman SC, Reuter NP, Mcmasters KM, et al. Overall survival peri-hilar cholangiocarcinoma: R1 resection with curative intent compared to primary endoscopic therapy [J]. *J Surg Oncol*, 2011, 105(1): 91-96.
- [17] Valle J, Wasan H, Palmer DH, et al. ABC-02 Trial Investigators. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer [J]. *N Engl J Med*, 2010, 362(14): 1273-1281.
- [18] Murakami Y, Uemura K, Sudo T, et al. Gemcitabine-based adjuvant chemotherapy improves survival after aggressive surgery for hilar cholangiocarcinoma [J]. *J Gastrointest Surg*, 2009, 13(8): 1470-1479.
- [19] Gruenberger B, Schueller J, Heubrandtner U, et al. Cetuximab, gemcitabine, and oxaliplatin in patients with unresectable advanced or metastatic biliary tract cancer: a Phase 2 study [J]. *Lancet Oncol*, 2010, 11(12): 1142-1148.
- [20] Momm F, Schubert E, Henne K, et al. Stereotactic fractionated radiotherapy for Klatskin tumours [J]. *Radiother Oncol*, 2010, 95(1): 99-102.
- [21] Cheon YK, Lee TY, Lee SM, et al. Longterm outcome of photodynamic therapy compared with biliary stenting alone in patients with advanced hilar cholangiocarcinoma [J]. *HPB(oxford)*, 2012, 14(3): 185-193.
- [22] Rosen CB, Heimbach JK, Gores GJ. Liver transplantation for cholangiocarcinoma [J]. *Transpl Int*, 2010, 23(7): 692-697.
- [23] Murad SD, Ray Kim W, Therneau T, et al. Predictors of pre-transplant dropout and post-transplant recurrence in patients with perihilar cholangiocarcinoma [J]. *Hepatology*, 2012, 56(3): 972-981.

(收稿日期: 2013-09-17 修回日期: 2013-11-22)

• 综 述 •

Tr1 细胞免疫调控与移植物抗宿主病的研究进展*

尹灵梅¹, 陈黎²综述, 张铀^{1△}审核

(1. 昆明医科大学第二附属医院血液科, 昆明 650101; 2. 武警云南总医院门诊部, 昆明 650203)

关键词: Tr1 细胞; 免疫负调节; IL-10; 移植物抗宿主病

doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2014.05.044

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2014)05-0622-04

具有免疫抑制功能的调节性 T 细胞在机体对内源性 & 外源性抗原的免疫耐受中发挥着重要的作用。调节性 T 细胞在

机体由于免疫系统功能紊乱所致的疾病中发挥有重要作用。机体有很多种类的调节性 T 细胞亚型, 主要包括自然发生的

* 基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81160074)。 作者简介: 尹灵梅(1987—), 医师, 硕士, 主要从事血液肿瘤与移植物抗宿主病的研究。 △ 通讯作者: Tel: 13888010118; E-mail: youzhangmd@aliyun.com。

调节性 T 细胞和诱导型调节性 T 细胞。其中 1 型调节性 T 细胞(type 1 regulatory T cell, Tr1)是由初始 CD4⁺ T 细胞分化而来的诱导型调节性 T 细胞,其特点是能够生成大量具有免疫抑制功能的 IL-10,转化生长因子(TGF)- β 。Tr1 细胞对维持外周免疫耐受,抑制自身免疫反应和异常免疫细胞介导的免疫病理损伤有重要作用。同时还能抑制移植排斥反应和移植宿主病(graft versus host disease, GVHD)。鉴于 Tr1 细胞的免疫调节功能,经体外扩增得到的人类 Tr1 细胞对人类疾病治疗现已进入临床试验阶段。本文主要对 Tr1 细胞的生物学特征,以及在 GVHD 的临床应用潜能作一综述。

1 Tr1 细胞概述

机体免疫系统的功能包括免疫防御、免疫自稳、免疫监视。免疫功能紊乱将会导致机体发生超敏反应/免疫缺陷病,自身免疫病,肿瘤,慢性感染。免疫系统功能的有效发挥有赖于机体的免疫调控系统,特别是负调控作用,其中具有免疫抑制功能的调节性 T 细胞对调节机体免疫应答有重要作用。现在经研究阐明的调节性 T 细胞亚型主要包括 CD4⁺CD25⁺ Foxp3⁺ T 细胞^[1]以及分泌 IL-10 的 Tr1^[2],CD4⁺ Th3,CD4-CD8-T 细胞^[2]。Tr1 细胞是一类诱导型的调节性 T 细胞,在体内或体外某些条件下可以诱导初始 CD4⁺ T 细胞向 Tr1 细胞分化^[3-4]。这类细胞的特点是能分泌大量具有免疫抑制效应的 IL-10、TGF- β ,无 IL-4 的分泌^[3](IL-4 是 IgE 生成的正调节因子,IgE 是参与 I 型超敏反应的主要抗体),无 Foxp3 基因的表达^[5]。它对调节机体免疫应答以及诱导外周免疫耐受具有重要作用。Tr1 细胞最早是在接受了同种异体造血干细胞移植(hematopoietic stem cell transplantation, HSCT)并产生长期移植耐受的重症联合免疫缺陷(severe combined immunodeficient, SCID)患者体内发现的。现在也有研究发现,在接受人类白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA)相合的 HSCT 的 β -地中海贫血的患者体内也有 Tr1 细胞的存在,并且与患者移植后诱导移植嵌合形成有关^[6]。

2 Tr1 细胞特征及其生物学效应

人类 Tr1 细胞最早是在成功接受 HLA 不相合 HSCT 并且产生了长期免疫耐受的 SCID 患者体内发现的,将这些患者外周血同种异体反应性 CD4⁺ T 细胞进行体外培养,发现这些 CD4⁺ T 细胞可以产生大量的 IL-10,而无 IL-4 和 IL-2 的生成,这类 CD4⁺ T 细胞及其效应分子还与受者在不需接受免疫抑制治疗也可建立移植耐受且不发生 GVHD 相关^[7]。将人或鼠 CD4⁺ T 细胞在体外条件下与大剂量 IL-10 共培养,该培养条件下诱导分化得到的 T 细胞亚类其效应分子的生成与 Th1 和 Th2 细胞不同,但与成功接受 HLA 不相合 HSCT 并且产生了长期免疫耐受的 SCID 患者体内发现的同种异体反应性 T 细胞分泌的效应分子相同。这类 T 细胞克隆能够分泌大量的 IL-10、TGF- β ,少量的 γ 干扰素、IL-2,无 IL-4 的生成,而且这类细胞能够通过分泌 IL-10、TGF- β 抑制同种异体反应性 T 细胞的活化。

Tr1 细胞功能的发挥有赖于特异性的抗原作用于细胞表面受体后活化增殖分化,Tr1 细胞一旦活化后其免疫调节作用是无特异性的^[3-4]。活化后的 Tr1 细胞其增殖能力有限,可表达活化相关的细胞表面标志如:CD25、CD40L、CD69、HLA-DR 以及 CD152^[8]。Tr1 细胞发挥免疫抑制功能主要与其生成具有免疫抑制功能的效应分子 IL-10、TGF- β 相关^[4,9]。IL-10 是一种具有强大免疫抑制功能的细胞因子,它被认为是控制炎症反应,抑制免疫效应细胞的功能以及维持免疫耐受的重要调节

因子。IL-10 主要作用于抗原提呈细胞(antigen presenting cell, APC)^[9],通过抑制主要组织相容性复合体 II (major histocompatibility complex- II, MHC- II),共刺激分子以及促炎细胞因子和趋化因子的表达抑制 APC 的功能。IL-10 也可以直接抑制 T 细胞的功能及效应分子的产生。Tr1 细胞除了通过生成具有免疫抑制效应的细胞因子发挥其免疫调控作用外还可通过与靶细胞的直接接触发挥效应,Tr1 细胞通过生成穿孔素 B 和颗粒酶对效应细胞发挥直接杀伤作用。在体外经 CD3、CD46 单克隆抗体诱导初始 CD4⁺ T 细胞分化生成的产生 IL-10 的 T 细胞亚类能够生成穿孔素 B^[10]。Tr1 细胞分泌穿孔素和颗粒酶裂解 APC 需要 Tr1 细胞识别 APC 表面的 HLA- I 类分子,细胞表面黏附分子 LFA- I 介导的 Tr1 细胞与 APC 的免疫黏附,以及 Tr1 细胞表面 CD2、CD266 的活化^[10]。

很多研究期望能够发现 Tr1 细胞的特异性标记,从而将 Tr1 细胞与其他类型的调节性 T 细胞相区分。Cobbold 等^[11]比较了鼠和人的 Tr1 和 CD4⁺CD25⁺ Foxp3⁺ T 细胞的基因组发现 GATA3(ROG)在 Tr1 细胞中表达而未在 CD4⁺CD25⁺ Foxp3⁺ T 细胞中表达,但是 ROG 在其他类型的活化的辅助性 T 细胞中也有表达。

3 Tr1 细胞的诱导分化

Tr1 是一种诱导型调节性 T 细胞,现在有很多研究对能够诱导 Tr1 细胞分化的因素进行了研究。在体内或者体外某些条件刺激下都可诱导初始 CD4⁺ T 细胞向 Tr1 细胞的分化。

IL-10 被认为是诱导 Tr1 细胞分化最主要的因素,因此 IL-10 不仅是 Tr1 细胞的效应分子而且也是其诱导分化的重要调节因子。在体外大剂量的 IL-10 可以诱导鼠或人的初始 CD4⁺ T 细胞向 Tr1 细胞分化^[3,9]。IL-12 家族的成员 IL-27 是最近研究发现的也能够诱导 Tr1 细胞分化的一个重要调节因子^[12-14]。在人体 CD46、CD3 单克隆抗体能够诱导初始 CD4⁺ T 细胞向 Tr1 细胞分化^[15]。初始 CD4⁺ T 细胞与耐受性树突状细胞(tolerogenic dendritic cell, DC-tol)共培养可诱导其向 Tr1 细胞分化^[16],DC 在 IL-10 或半乳糖结合凝集素 galectin-1 的诱导下可分化发育为 DC-tol,DC-tol 与初始 CD4⁺ T 细胞共培养后也可诱导 CD4⁺ T 细胞向 Tr1 分化^[12]。而且该作用与 DC 细胞分泌 IL-27 作用于 CD4⁺ T 细胞表面的 IL-27 受体后通过 STAT 信号通路发挥功能有关^[12-13]。除了在体外条件下对 Tr1 细胞进行诱导分化,在体内条件下也可诱导分化出 Tr1 细胞。对接受了胰岛移植的鼠模型体内给予给予西罗莫司联合 CD45RB 单克隆抗体和 IL-10 也能诱导 Tr1 细胞的分化,促进其免疫耐受的建立^[17]。现在应用这些方法进行体外扩增所得到的 Tr1 细胞有很大一部分是没有功能的,从而抑制了 Tr1 细胞的临床应用潜能。为了克服体外扩增的障碍,现在也有研究通过基因工程的方法得到转导有人类 IL-10 基因的 CD4⁺ T 细胞(CD4LV-IL-10)^[18],这类细胞具有 Tr1 细胞的功能特点,能够生成大量的 IL-10、TGF- β ,抑制同种异体反应性 T 细胞的活性。在异种移植的 GVHD 动物模型中,这类细胞能够抑制 GVHD 的发生。

4 Tr1 细胞与 GVHD

Tr1 细胞对机体免疫系统发挥着重要的调控作用,现在已有研究表明 Tr1 细胞能够抑制 GVHD 的发生。异基因 HSCT 是目前治疗血液系统恶性肿瘤的最佳治疗手段,而 GVHD 是异基因 HSCT 最严重的并发症,大部分接受异基因 HSCT 的患者都会经历不同程度的 GVHD,因而 GVHD 是目前困扰异

基因 HSCT 移植成功的主要障碍^[19]。尽管在移植后使用免疫抑制剂预防 GVHD,甚至供体是 HLA 相合的供者, GVHD 仍可发生。GVHD 的发生主要是由于供受者间抗原不合,供者 T 淋巴细胞识别受者同种异型抗原后活化增殖分化为效应 T 淋巴细胞,对受者组织器官发动免疫攻击。临床 GVHD 主要分为急性慢性 GVHD。现在临床对 GVHD 的预防及治疗主要是免疫抑制剂的使用以及去除移植物中的 T 淋巴细胞,现在也有报道使用 CD4⁺ CD25⁺ Foxp3⁺ 调节性 T 细胞预防 GVHD^[20-22]。

研究发现,接受造血干细胞移植的受者在接受移植之前如果体内外周血单核细胞(peripheral blood monocyte cell, PBMC)能够自发生成大量 IL-10,那么在其接受骨髓移植后发生急性 GVHD 以及移植的相关病死率就比较低^[23]。而供体细胞在受者同种异体抗原刺激后分化为生成 IL-10 的细胞的数量越多,那么受者发生急性 GVHD 的机会越小,反之亦然^[24]。同时对人 IL-10 启动子核苷酸多态性的研究发现,体内 IL-10 的高转录水平对造血干细胞移植后受者急性 GVHD 的发生是一个保护因素^[25]。IL-10 是 Tr1 细胞发挥免疫负调节功能的主要效应分子,因此可以将 Tr1 细胞作为临床预防 GVHD 的治疗手段。

HLA 半相合 HSCT 为临床需要进行干细胞移植而未找到相合供者的患者带来了希望。但 GVHD 的高发生率仍使患者的病死率未改善。为了减轻移植后 GVHD 的发生,现临床除了使用免疫抑制剂外还采用了去除成熟 T 淋巴细胞的大剂量 CD34⁺ 造血干细胞移植,去除移植物中的 T 淋巴细胞对改善移植后 GVHD 的发生有很大作用,但移植后由于缺乏有效的移植物抗白血病(graft versus leukemia, GVL)效应而导致的肿瘤复发率增加以及增加了患者致命感染的发生。为了提高临床 HLA 半相合 HSCT 的成功率,研究者将体外诱导得到的同种异体抗原特异性 Tr1 细胞作为 HSCT 的辅助治疗手段^[28]。该方法是在体外将供者 T 淋巴细胞与受者 PBMC 与 IL-10 共培养,然后将诱导分化得到的 T 淋巴细胞输注到接受 HLA 半相合 HSCT 患者体内。应用该方法诱导分化得到的 T 细胞中除了有大量同种异体抗原特异性 Tr1 细胞,还包含了初始以及记忆性 T 细胞,所以与单纯接受移植治疗的患者比较急性 GVHD 的程度较轻,而且未发生慢性 GVHD。

基于这些研究基础,笔者的实验设计将研究经 galectin-1 处理的小鼠 DC 诱导初始 CD4⁺ T 细胞向 Tr1 细胞分化的可能机制,并尝试应用 galectin-1 诱导分化得到的小鼠 DC 来预防小鼠急性以及慢性 GVHD 的发生。如果该实验成功,就可在不降低免疫功能及不影响 GVL 效应的情况下为解决异基因 HSCT 成功的障碍提供一定的实验基础,为临床 GVHD 的预防和治疗提供新的方向。

综上所述,Tr1 细胞免疫负调控作用对减轻 HSCT 后 GVHD 的发生有重要意义,而且 Tr1 细胞是一种诱导型的调节性 T 细胞,我们可以通过体外诱导得到一定数量的 Tr1 细胞用于临床。但体内 Tr1 细胞的存在会导致慢性感染以及抗肿瘤免疫不能有效发挥。现在对 Tr1 细胞治疗人类疾病的临床试验还较少,对其治疗可能的相关不良反应还不是很清楚,因此还需要对这一领域进行更多的实验研究。

参考文献:

[1] Niedzwiedzka-Rystwej P, Tokarz-Deptula B, Deptula W. Characteristics of T lymphocyte subpopulations[J]. Pos-

repy Hig Med Dosw(Online), 2013, 67: 371-379.

[2] Buchner JH. Mechanisms of impaired regulation by CD4⁺ CD25⁺ FOXP3⁺ regulatory T cells in human autoimmune diseases[J]. Nat Rev Immunol, 2010, 10(12): 849-859.

[3] Gregori S, Roncarolo MG, Bacchetta R. Methods for in vitro generation of human type 1 regulatory T cells[J]. Methods Mol Biol, 2011, 677: 31-46.

[4] Fujio K, Okamura T, Yamamoto K. The Family of IL-10-secreting CD4⁺ T cells[J]. Adv Immunol, 2010, 105: 99-130.

[5] Passerini L, Di Nunzio S, Gregori S, et al. Functional type 1 regulatory T cells develop regardless of FOXP3 mutations in patients with IPEX syndrome[J]. Eur J Immunol, 2011, 41(4): 1120-1131.

[6] Serafini G, Andreani M, Testi M, et al. Type 1 regulatory T cells are associated with persistent split erythroid/lymphoid chimerism after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for thalassemia[J]. Haematologica, 2009, 94(10): 1415-1426.

[7] Battaglia M, Gregori S, Bacchetta R, et al. Tr1 cells: from discovery to their clinical application[J]. Semin Immunol, 2006, 18(2): 120-127.

[8] Bacchetta R, Sartirana C, Levings MK, et al. Growth and expansion of human T regulatory type 1 cells are independent from TCR activation but require exogenous cytokines[J]. Eur J Immunol, 2002, 32(8): 2237-2245.

[9] Sabat R, Grütz G, Warszawska K, et al. Biology of interleukin-10[J]. Cytokine Growth Factor Rev, 2010, 21(5): 331-44.

[10] Magnani CF, Alberigo G, Bacchetta R, et al. Killing of myeloid APCs via HLA class I, CD2 and CD226 defines a novel mechanism of suppression by human Tr1 cells[J]. Eur J Immunol, 2011, 41(6): 1652-1662.

[11] Cobbold SP, Nolan KF, Graca L, et al. Regulatory T cells and dendritic cells in transplantation tolerance: molecular markers and mechanisms[J]. Immunol Rev, 2003, 196: 109-124.

[12] Iltis JM, Croci DO, Bianco GA, et al. Tolerogenic signals delivered by dendritic cells to T cells through a galectin-1-driven immunoregulatory circuit involving interleukin 27 and interleukin 10[J]. Nat Immunol, 2009, 10(9): 981-991.

[13] Wang H, Meng R, Li Z, et al. IL-27 induces the differentiation of Tr1-like cells from human naive CD4⁺ T cells via the phosphorylation of STAT1 and STAT3[J]. Immunology Letters, 2011, 136(1): 21-28.

[14] Pot C, Apetoh L, Awasthi A, et al. Induction of regulatory Tr1 cells and inhibition of TH17 cells by IL-27[J]. Semin Immunol, 2011, 23(6): 438-445.

[15] Kemper C, Chan AC, Green JM, et al. Activation of human CD4⁺ cells with CD3 and CD46 induces a T-regulatory cell 1 phenotype[J]. Nature, 2003, 421(6921): 388-392.

[16] Kushwah R, Hu J. Role of dendritic cells in the induction

of regulatory T cells[J]. Cell Biosci,2011,1(1):20.

[17] Gagliani N,Gregori S,Jofra T,et al. Rapamycin combined with anti-CD45RB mAb and IL-10 or with G-CSF induces tolerance in a stringent mouse model of islet transplantation[J]. PLoS One,2011,6(12):e28434.

[18] Andolfi G,Fousteri G,Rossetti M,et al. Enforced IL-10 Expression Confers Type 1 Regulatory T Cell (Tr1) Phenotype and Function to Human CD4⁺ T Cells[J]. Mol Ther,2012,20(9):1778-1790.

[19] Tsirigotis P,Qr R,Resnick IB,et al. Immunotherapeutic approaches to improve graft-versus-tumor effect and reduce graft-versus-host disease[J]. Immunotherapy,2012,4(4):407-424.

[20] Leventhal J,Huang Y,Xu H,et al. Novel regulatory therapies for prevention of Graft-versus-host disease[J]. Bio Med Central Medicine,2012,10:48.

[21] Michael M,Shimoni A,Nagler A. Recent compounds for immunosuppression and experimental therapies for acute graft-versus-host disease[J]. Isr Med Assoc J,2013,15(1):44-50.

[22] Hippen KL,Riley JL,June CH,et al. Clinical perspectives for regulatory T cells in transplantation tolerance[J]. Semin Immunol,2011,23(6):462-468.

[23] Holler E,Roncarolo MG,Hintermeier-Knabe R,et al. Prognostic significance of increased IL-10 production in patients prior to allogeneic bone marrow transplantation [J]. Bone Marrow Transplant,2000,25(3):237-241.

[24] Weston LE,Geczy AF,Briscoe H. Production of IL-10 by

alloreactive sibling donor cells and its influence on the development of acute GVHD[J]. Bone Marrow Transplant,2006,37(2):207-212.

[25] Lin MT,Storer B,Martin PJ,et al. Genetic variation in the IL-10 pathway modulates severity of acute graft-versus-host disease following hematopoietic cell transplantation;synergism between IL-10 genotype of patient and IL-10 receptor beta genotype of donor[J]. Blood,2005,106(12):3995-4001.

[26] Gómez-Almaguer D,Gómez-Pe? a A,Jaime-Pérez JC,et al. Higher doses of CD34⁺ progenitors are associated with improved overall survival without increasing GVHD in reduced intensity conditioning allogeneic transplant recipients with clinically advanced disease [J]. J Clin Apher,2013,28(5):349-355.

[27] Liga M,Triantafyllou E,Tiniakou M,et al. High alloreactivity of low-dose prophylactic donor lymphocyte infusion in patients with acute leukemia undergoing allogeneic hematopoietic cell transplantation with an alemtuzumab-containing conditioning regimen[J]. Biol Blood and Marrow Transplant,2013,19(1):75-81.

[28] Bacchetta R,Gregori S,Serafini G,et al. Molecular and functional characterization of allogantigen-specific anergic T cells suitable for cell therapy[J]. Haematologica,2010,95(12):2134-2143.

(收稿日期:2013-08-28 修回日期:2013-11-05)

低分子肝素治疗重症急性胰腺炎研究进展

田时静 综述,周发春[△]审校
(重庆医科大学附属第一医院重症医学科 400016)

关键词:重症;胰腺炎;低分子肝素
doi:10. 3969/j. issn. 1671-8348. 2014. 05. 045 文献标识码:A 文章编号:1671-8348(2014)05-0625-03

低分子肝素(low molecular weight heparin,LMWH)是相对分子质量为(2~10)×10³ 的混合物,由普通肝素酶解或化学降解的方法得来,其抗凝血作用显著,相对普通肝素具有皮下注射吸收好、生物利用度高、抗血栓作用强、不良反应少、不需实验室监测等优势。因此,LMWH 被广泛用于心血管内科抗凝、预防深静脉血栓形成等。目前研究发现其除了抗凝血、抑制血小板聚集等作用外,还具有改变血液流变性、抗炎、调节细胞凋亡、调节脂代谢等作用,使其临床应用的适应证不断扩大^[1]。重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis,SAP)的发病机制除了自身消化作用及过度的全身炎症反应外,目前认为,胰腺微循环障碍、腺泡细胞凋亡、高脂血症等在 SAP 的发生、发展中也起到了不可估量的作用^[2]。临床上针对胰腺炎的有效治疗方式虽多,但 SAP 的病死亡率仍高达 22.7%^[3]。现有大量基础试验及临床研究表明,SAP 时 LMWH 的应用可改善

SAP 患者的预后、提高生存率,本文就 LMWH 在 SAP 中治疗作用的研究现状从基础到临床两个方面作一综述。

1 基础研究

1.1 LMWH 改善胰腺微循环 微循环障碍是 SAP 的启动因子和持续损伤因子^[4],Qiu 等^[5]用 LMWH 治疗急性坏死性胰腺炎大鼠,24 h 后观察到 LMWH 治疗组的胰腺血管内皮损伤较轻,且血管内微血栓显著少于非治疗组,3 d 存活率 LMWH 治疗组(87.5%)明显高于非治疗组(25.0%)。这提示 LMWH 可以通过抑制胰腺炎症时血管内微血栓形成从而改善预后。刘立涛等^[6]在大鼠 SAP 模型中通过测定胰腺微循环血流量及血流速度评价胰腺微循环血流情况,发现 30 min、6 h 后 LMWH 治疗组胰腺微循环较非治疗组有明显改善,而 12 h 后肝素治疗组胰腺微循环无明显改善。表明 LMWH 早期应用(6 h 内)效果好。